

フェンタニル貼付剤からモルヒネ製剤への 切替えが有効であった膀胱がんの 1 例

井 上 裕^{*1} 磯田 明宏^{*2} 小澤 晃正^{*2} 井澤 正義^{*2}
川口 拓也^{*3} 岡田 博美^{*1} 村 田 勇^{*1} 金本 郁男^{*1}

* 1 城西大学薬学部医薬品安全性学講座 * 2 秩父市立病院薬剤科 * 3 同泌尿器科

要旨：患者は、膀胱がんで骨転移によるコントロール不良の痛みがあった。この痛みは、フェンタニル貼付剤を 84.0mg/3 日間としても鎮痛が改善されず、モルヒネ静注およびモルヒネ硫酸塩水和物錠へのオピオイドローテーションを行った。その結果、十分な鎮痛効果が得られた。本症例のようにフェンタニル貼付剤を十分に増量しても鎮痛効果が得られない場合には、早期に他の徐放性オピオイド鎮痛薬への変更を考慮すべきである。

key words フェンタニル, 膀胱がん

はじめに

がん疼痛治療の基本は薬物治療であり、WHO 式除痛ラダーに基づき疼痛の状況に応じて鎮痛剤が選択される¹⁾。しかし、個々の患者に応じて薬物の鎮痛効果は異なるため、各薬剤の吸収、代謝、排泄の考慮、副作用の軽減、鎮痛効果の改善および患者の全身状態の変化による投与経路の変更、耐性形成の回避などを目的にオピオイドローテーションが必要な場合も発生する。こうした中、選択的 μ オピオイド受容体作動性のオピオイド鎮痛薬フェンタニル貼付剤（デュロテップパッチ）は、従来の鎮痛剤と比べ、経口や嚥下困難の患者に使用でき、1 回の貼付で 3 日間持続するため、投与回数を減らすことができる。また、経皮吸収型であることから、静脈内投与や皮下投与による ADL を低下させない、などの理由からフェンタニル貼付剤は多くの外来や在宅施設でがん性疼痛に対して用いられている^{2, 3)}。しかし、フェンタニルによる鎮痛効果が得られない事例やアメリカ

食品医薬品局からフェンタニル貼付剤の適切な処方、投薬量選択および安全な使用方法に関する重要情報を強調する文書も発行されている⁴⁾。

われわれは、膀胱がんに罹患しフェンタニル貼付剤を増量しても痛みが改善しなかったが、モルヒネ静注および経口モルヒネ徐放剤へオピオイドローテーションすることで痛みが顕著に改善した症例を経験したので報告する。

I 症 例

患者：55 歳、男性。身長 159cm、体重 48kg、膀胱がん、膀胱全摘回腸導管造設後、リンパ節転移、骨転移あり。患者は、他院にて放射線治療を行っていたが、仕事を優先したいとの患者の希望により秩父市立病院へ転院となり、放射線療法を中止し、緩和ケア中心のケアとなった。疼痛コントロールについては、仕事優先の生活によるコンプライアンスとオピオイドの安全性を考慮し、フェンタニル貼付剤を選択した。なお、骨転移のフォローアップとして、患者からの訴えとともに、ゾレンドロン酸静注（ゾメタ注）を使用した。その評価は、血中 Ca 濃度を指標として、痛みの観

*1 坂戸市けやき台 1-1 (049-271-7317) 〒 350-0295
2011 年 11 月 24 日受付

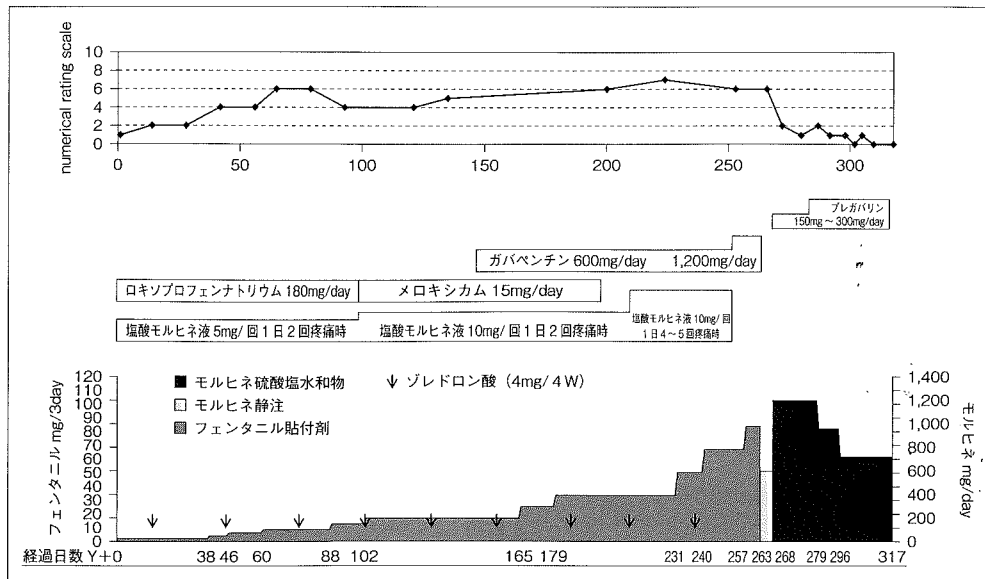


図1 治療経過

察を行った。

主訴：左下肢の痛みおよび左下肢のしびれ。

経過：患者は、外来にて膀胱がんの治療として、X年9月よりメトトレキサート、ビンブラスチン、アドリアマイシンおよびシスプラチンによるM-VAC療法3クールを受けた。その後、ゲムシタビン（GEM）とシスプラチン（CDDP）によるGC療法により、完全寛解を示した。しかし、X+3年5月より、左総腸骨動脈周囲から左腸腰筋にかけてリンパ節腫大による左足の痛みを訴えた。X+3年11月Y日：再来院にて、再発が確認され、GEM単独療法（1000mg/m²：各週投与）が開始となった。さらに、大腿部および背部の疼痛緩和のために、フェンタニル貼付剤（デュロテップMTパッチ）2.1mg/3日間、ロキソプロフェンナトリウム180mg/日が開始となった。Y+38病日：疼痛緩和のため、フェンタニル貼付剤4.2mg/3日間へ増量された。レスキュードーズとして塩酸モルヒネ内服液5mg/回が処方された。レスキューの使用頻度は1日2回であった。さらに、骨シンチ検査の結果、骨転移が認められたことから、ゾレドロン酸（4mg/4W）の投与が開始された（Ca濃度：8.8mg/dl）。Y+46病日：疼痛緩和のため、フェンタニル貼付剤6.3mg/3日間へ増量された。Y+60病日：日常の突然の痛みに対して、塩酸モルヒネ内服液10mg/回をレスキュードーズとして1日2回使用していることから、疼痛改善目的にフェンタニル貼付剤8.4mg/3日間へ増量された。Y+88病日：嘔気は改善したが、

痛みの訴えによりフェンタニル貼付剤12.6mg/3日間に増量された。Y+102病日：疼痛増加のため、フェンタニル貼付剤16.8mg/3日間に増量された。また、ロキソプロフェンナトリウム180mg/日からメロキシカム15mg/日へ変更となった。さらに、レスキュードーズの反応が顕著なことから、塩酸モルヒネ液40mgへ増量し1日2回の使用とした。Y+116病日：便秘に対して、センノサイドを開始した。レスキュードーズの増量により突発的な痛みは抑えられていた。ゾレドロン酸投与継続（Ca濃度：8.8mg/dl）。Y+144病日：左下肢痛（+）のため、鎮痛補助剤としてガバペンチン200mg/日を開始した。眠気（+）、不穏（+）。ゾレドロン酸投与継続（Ca濃度：8.6mg/dl）。Y+165病日：左腰部痛み増加によりフェンタニル貼付剤25.2mg/3日間へ増量。妻より「辛くて見ていられない」との申し出あり。また、突発的な痛みに対して、塩酸モルヒネ内服液50mgを1日3回使用する日もあるとのことであった。Y+179病日：左下肢痛、フェンタニル貼付剤33.6mg/3日間へ増量。ゾレドロン酸投与継続（Ca濃度：8.9mg/dl）。Y+224病日：塩酸モルヒネ液50mgを1日3回使用。眠気（++）。Y+229病日：痛み増加のためフェンタニル貼付剤50.4mg/3日間へ増量、入院を勧める。レスキュードーズ（塩酸モルヒネ内服液）は毎日使用している。Ca濃度：9.5mg/dl。Y+240病日：左下肢の痛みのため、歩行困難。嘔気なし。フェンタニル貼付剤67.2mg/3日間へ増量。ゾレドロン酸投与継続中

(Ca 濃度：9.1mg/dl, 点滴中傾眠 (+))。Y+250 病日：レスキュードーズを頻回 (2～3 回/日) 使用しているとの訴えあり，そのためレスキュードーズを 4～5 回までへ増量した。今後，在宅での硫酸モルヒネ持続点滴も考慮することになった。Y+257 病日：フェンタニル貼付剤 84.0mg/3 日間へ増量。なお，入院にてフォローアップの予定として帰宅した。ゾレドロン酸 (4mg/4W) の投与中止。

Y+263 病日：自宅での疼痛コントロール不良と ADL の低下のため入院となった。入院初期より病棟薬剤師が処方変更を提案し，フェンタニル貼付剤 84.0mg/3 日間中止とし，塩酸モルヒネ静注 600mg/日へのオピオイドローテーションを実施した。Y+268 病日：塩酸モルヒネ静注 600mg/日からモルヒネ硫酸塩水和物錠 1,200mg/日へ変更となった。また，外来にて鎮痛補助剤としてガバペンチンを使用し増量も行ったが痛みの改善がみられなかったことから，鎮痛補助剤としてプレガバリン 150mg/日開始。Y+279 病日：疼痛改善より，モルヒネ硫酸塩水和物錠 960mg/日へ減量となった。しかし，しびれの改善がみられないため，病棟薬剤師より鎮痛補助剤としてプレガバリン 300mg/日へ増量が提案され実施となった。なお，レスキュードーズの使用はなくなった。Y+296 病日：左下肢の疼痛改善より，モルヒネ硫酸塩水和物錠 720mg/日へ減量となった。Y+309 病日：疼痛部位は腰部に局限しているが，モルヒネ硫酸塩水和物錠によるコントロールは良好となった。眠気症状が継続していた。Y+317 病日：モルヒネ硫酸塩水和物錠 720mg/日へ減量後，疼痛コントロール良好となった。疼痛スコアとして，1/10 程度の日々が継続していた。

なお，本症例は城西大学倫理委員会にて膀胱がんの癌性疼痛についての倫理審査が承認されており，患者およびご家族に趣旨を説明し同意を得たうえで行った。

Ⅱ 考 察

外来にて，膀胱がんの治療のために GEM による治療を行うとともに緩和ケアを行った症例である。患者は，自宅での治療の継続と金銭面の問題から仕事を続けたい希望であった。今回の症例では，膀胱がんによる疼痛の訴えにより患者の

QOL を考慮してオピオイド導入初期よりフェンタニル貼付剤を用いた。そのため初期にフェンタニル貼付剤を選択し長期継続投与に至った。がん性疼痛治療において，オピオイドの投与量は経過とともに増量が必要となる症例が多い。これは悪性腫瘍の増大が疼痛の悪化する原因と考えられている⁵⁾。しかし，今回の場合，フェンタニル貼付剤の継続による投与量を十分に増量しても痛みの改善が得られず，フェンタニル貼付剤は効果的でないと考えられた。なお，骨転移に対するゾレドロン酸 (4mg/4W) の投与に関する評価として，血清 Ca 濃度が若干の上昇傾向を示したことから，骨転移の進行が推察される。そこで，入院初期より病棟薬剤師が処方設計に関与し，フェンタニル貼付剤からモルヒネ静注へのオピオイドローテーションを実施した⁶⁾。その結果，モルヒネ静注 600mg/日の投与により痛みの改善が得られた。また，経口投与への移行時に薬剤師からの提案により，プレガバリンへの切り替えを行ったことで鎮痛補助効果もあったのではないかと考えられる。今回，オピオイド導入初期から，経口オピオイドを選択しなかった理由として，患者自身が仕事を優先した生活を希望したこと，それによる経口剤の定期的な内服が困難になり疼痛コントロールが不良になることが予想されたこと，さらに，患者の安全性を考慮したことから，導入初期よりフェンタニルパッチを用いた。フェンタニルは μ 1 受容体への親和性が高く，消化管運動を抑制する μ 2 受容体への親和性は低いと報告されているため，鎮痛効果は強力である⁷⁾。しかしながら，フェンタニル製剤を増量しても，鎮痛緩和は十分な効果が得られなかった。その理由としては，導入初期から使用したレスキュードーズのモルヒネがフェンタニルと比較して著効であったため，フェンタニルを増量しても十分な疼痛コントロールができず，その結果として用量が増えたことが要因であると考えた。また，フェンタニルは鎮痛耐性が生じやすいとの報告もされている⁸⁾。本症例は，膀胱がんであり，長期的なオピオイド管理により，耐性が生じやすい状況であったことも考えられる。また，本症例が膀胱がんからの骨転移により，痛みが増加したことも十分な鎮痛効果が得られなかった理由の一つとして考えられる^{9, 10)}。つまり，フェンタニルは μ 受容体のみに親和性を示すが，モルヒネは μ , δ , κ 受容体作動薬である

ため、この受容体の親和性の相違が骨転移の痛みに対する感受性の差となってフェンタニルでは十分な薬効を得られなかったと考えられる。今回経験した症例のようにフェンタニル貼付剤を増量しても効果が得られないときやレスキュードーズとしてモルヒネが効果を示す場合には、フェンタニルに対する鎮痛耐性が形成されている可能性が考えられ、早期に他の徐放性オピオイド鎮痛薬への変更を考慮すべきであると考ええる。さらには、病棟薬剤師が積極的に関与することは、レスキュードーズおよび鎮痛補助薬の処方設計、投与量の適正化など、オピオイド製剤の適正使用推進に有効であることが示された。

謝辞：最後に、本症例を医学研究および薬学研究に使用することに快諾いただいた患者家族の皆様に深く感謝いたします。

文 献

- 1) 表 圭一：骨がん性疼痛の機序. *Pain Clinic* **27**: 332-343, 2006
- 2) Suzuki T, Satoshi I and Minoru N : Pharmacological Profile of Fentanyl. *Painrelieving drug and Opioid society*, Mikusu, Tokyo, pp.129-139, 2002
- 3) 的場元弘, 三谷浩之, 岩垣潤子, 他：モルヒネからのフェンタニルの変更による進行がん患者の意識レベルの改善. *北里医* **28**: 53-57, 1998
- 4) Public Health Advisory and Information for Healthcare Professionals in July 2005
- 5) Mercadante S and Portenoy RK : Opioid Poorly-responsive cancer pain. Part 1 : clinical considerations. *J Pain Symptom Manage* **21**: 144-150, 2001
- 6) 黒岩ゆかり：フェンタニルパッチからのオピオイドローテーションした症例の検討. *Progress in Medicine* **25**: 2455-2457, 2005
- 7) Somogyi AA, Nation RL, Olweny C, et al : Plasma concentrations and renal clearance of morphine, morphine-3-glucuronide and morphine-6-glucuronide in cancer patients receiving morphine. *Clin pharmacokinetics* **24**: 413-420, 1993
- 8) 坂下美彦：オピオイドローテーションにより疼痛コントロールが良好となった3症例. *ペインクリニック* **28**: 865-870, 2007
- 9) Lillemoe KD, Cameron JL, Kaufman HS, et al : Chemical Spinectomy in patients with unresectable pancreatic cancer : A prospective randomized trial. *Ann Surg* **217**: 447-457, 1993
- 10) 新城拓也, 岡田雅邦：フェンタニル貼付剤の増量に反応しないがん性疼痛に対する経口モルヒネへのオピオイドローテーション. *Palliative Care Research* **2**: 306-309, 2007

Abstract

Effective one case of the bladder cancer of changes from a fentanyl patch to morphine formulation

Yutaka Inoue^{*1}, Akihiro Isoda^{*2}, Terumasa Ozawa^{*2}, Masayoshi Izawa^{*2}, Takuya Kawaguchi^{*3}, Hiromi Okada^{*1}, Isamu Murata^{*1} and Ikuo Kanamoto^{*1}

Laboratory of Drug Safety Management, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University^{*1} ;

Department of Pharmacy, Chichibu Municipal Hospital^{*2} ;

Department of Urology, Chichibu Municipal Hospital^{*3}

The patient had uncontrolled pain due to bone metastases of cancer of the bladder. This pain was not relieved by use of an 84.0mg/3 days fentanyl patch, so opioid rotation from a fentanyl patch to intravenous morphine and tablets of morphine sulfate hydrate was initiated. This resulted in adequate analgesic action. In the current case, analgesic action failed despite an increase in the dose of the fentanyl patch ; in such cases a prompt switch to the other opioid analgesics should be considered.

key words : fentanyl, bladder cancer

Jpn J Urol Surg **25**(9) :1887 ~ 1890, 2012